

ЛЕПТИН В РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

© Марина Владиленовна Андреевская, Александр Тимурович Марьянович

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail.: atm52@mail.ru

Резюме. В обзоре представлены современные данные о роли лептина — пептидного гормона, выделяемого адипоцитами жировой ткани — в регуляции голода и потребления пищи. Особое внимание уделено путям, посредством которых лептин, синтезируемый периферическими тканями, воздействует на мозговые механизмы регуляции потребления пищи.

Ключевые слова: лептин, потребление пищи, голод, ожирение, гематоэнцефалический барьер.

LEPTIN IN FOOD INTAKE REGULATION

© Marina V. Andreevskaya, Alexander T. Maryanovich

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Alexander T. Maryanovich — MD, PhD (biology), professor, Head of Department of Physiology. E-mail.: atm52@mail.ru

Abstract. The review presents recent information on the role of leptin, a peptide hormone secreted by adipose tissue, in the regulation of hunger and food intake. Particular attention is paid to the ways in which leptin, synthesized by peripheral tissues, affects the brain mechanisms regulating food intake.

Keywords: leptine, food intake, hunger, obesity, blood-brain barrier.

ПРОБЛЕМА ОЖИРЕНИЯ

Сейчас в мире более трех миллиардов людей имеют избыточную массу тела или страдают ожирением [53]. Ожирение — одна из восьми самых распространенных причин заболеваний, и болезни, с ней связанные, признаны Всемирной организацией здравоохранения *главной* проблемой, с которой медицина развитых стран столкнулась в новом веке [56]. В последние 25 лет исследования физиологических и патофизиологических механизмов, регулирующих потребление пищи и причины ожирения идут по всему миру со все возрастающей интенсивностью [14].

ПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

Регуляторные пептиды (пептидные гормоны), синтезируемые эндокринными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и жировой тканью, сигнализируют головному мозгу о количестве поступившей в организм энергии и о количестве запасенных жиров. Результатом является увеличение или сокращение потребления пищи.

Есть обоснованная надежда, что фармакологические средства против ожирения будут созданы именно на основе регуляторных пептидов [16].

Сигналы голода и насыщения последовательно обрабатываются в структурах гипоталамуса: → *nucl. tractus solitarius* (NTS) [43, 55] → *nucl. arcuatus* (ARC) → *nucl. paraventricularis* (PVN) [35], → и высших отделах мозга, → вызывая коррекцию пищевого поведения. В гипоталамусе в переработке «пищевой» информации участвует также *nucleus dorsomedialis* (DMH) [13].

ОТКРЫТИЕ И ИДЕНТИФИКАЦИЯ ЛЕПТИНА

Среди пептидов — регуляторов пищевого поведения лептин выделяется своим долговременным действием на мозговые механизмы регуляции потребления пищи [33].

История исследования лептина началась в США в 1950 г., когда Ingalls et al. [24] обнаружили двух мышей с массой тела в четыре раза больше нормальной. Авторы постулировали существование гена ожирения *ob* (от англ. *obesity* — ожирение). Вскоре стало понятно, что количество

триглицеридов в клетках жировой ткани регулируется мозговыми механизмами [30], и «гормон сытости» был обнаружен в крови [22]. Понадобилось несколько десятилетий, чтобы это гипотетическое вещество было выделено из тканей мышей, гомозиготных по гену *ob*. Новый гормон назвали *лептин* (leptin — от греч. λεπτός — тонкий, то есть стройный, не ожиревший) [59]. Его молекула состоит из 146 аминокислотных остатков и имеет массу 16 кДа [9]. Ниже представлена первичная структура лептина человека:

VPIQKVQDDTKTIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPIL
TLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKLSCHL
PWASGLETLDSLGVLLEASGYSTEVVALSRILQGSGLQDMLWQLDLSPGC

Столь большие размеры молекулы не характерны для регуляторных пептидов, ведь для связывания с клеточным рецептором, как правило, достаточно цепочки из примерно 5–20 аминокислотных остатков [41]. Исходя из этих соображений авторы выделили из участка молекулы лептина, близкого к ее С-концу, несколько декапептидов, которые при введении лабораторным животным подавляли потребление пищи [40]. Полагают, что лептин — *главный* регулятор количества жира, запасаемого в организме [7].

СИНТЕЗ ЛЕПТИНА В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Кратковременное состояние насыщения мало изменяет уровень лептина в крови животных, но при длительном накоплении триглицеридов адипоциты усиливают выброс лептина в кровь [26]. Повышение массы тела на одну десятую приводит к тройному повышению концентрации лептина в крови; к снижению массы тела лептиновый механизм менее чувствителен [31].

При голодании уровень лептина снижается [1, 17, 32, 54], при избыточном питании — растет [31]. Концентрация лептина снижается и при недосыпании [51]. Этим можно объяснить повышенный аппетит, часто встречающийся у людей, работающих по ночам.

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей-альфа, интерфероны и интерлейкины, способствуют выбросу лептина [36], что позволяет понять механизм подавления аппетита, например, при заболеваниях, вызываемых вирусными инфекциями.

Помимо названных факторов, выбросу в кровь лептина способствуют высокие уровни инсулина, глюкокортикоидов и эстрогенов; противоположным действием обладают катехоламины и андрогены [9, 11, 36].

При равной с мужчиной массе тела у женщины концентрация лептина в крови выше. Все же концентрации лептина у людей весьма индивидуальны: не существует «нормальных значений» концентрации лептина в крови здорового человека, что указывает на значительную роль количества лептиновых рецепторов, собственно и передающих в мозг сигналы о накоплении жира [26].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕПТИНА

Лептин стимулирует термогенез в бурой жировой ткани и частичное превращение белого жира в бурый. Авторы полагают, что лептин действует на термогенез и на периферическом, и на центральном (мозговом) уровне. Искусственно стимулируя теплопродукцию, исследователи пытаются создать способ борьбы с ожирением. В экспериментах на животных таким путем удавалось снизить гиперлипидемию, стеатоз печени, резистентность к инсулину и сдерживать увеличение массы тела [47].

ЛЕПТИН В МОЗГОВОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩИ

В чувствительных волокнах блуждающего нерва есть рецепторы к лептину, их возбуждение усиливает чувствительность тех же афферентов к *холецистокинину* (анорексигену), вырабатываемому клетками диффузной нейро-эндокринной системы кишки [44].

Рецепторы к лептину крови есть в *nucl. arcuatus* [18, 45] и даже в слизистой оболочке полости носа [20], вероятно, они передают в мозг часть сигналов о накоплении жира в адипоцитах [12, 58]. В этом механизме важную роль играет вырабатываемый в *nucl. arcuatus* пептид *CART* (*cocaine- and amphetamine-regulated transcript* — кокаином и амфетамином регулируемый транскрипт). Разрушение лептинового механизма у лабораторных животных резко снижает экспрессию *CART* в *nucl. arcuatus* [34].

Специальная транспортная система переносит целую молекулу лептина из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг [3, 5, 27, 42]. Нарушения в работе этой системы и/или снижение чувствительности лептиновых рецепторов повышают вероятность ожирения [7, 38, 46]. Ненасыщаемым (не активным) транспортом в мозг проникает лишь 1/40 часть лептина [39]. Транспорт лептина усиливается при повышении в крови уровней глюкозы, инсулина [28], адреналина и тирозина [6].

Проникая в мозг, лептин попадает, главным образом, в гипоталамус [8] и, связываясь с расположенными там лептиновыми рецепторами, стимулирует экспрессию анорексигенных нейропептидов и снижает экспрессию пептидов-орексигенов [47]. Связывание лептина с рецепторами в гипоталамусе вызывает у тощих крыс усиление импульсации по симпатическим нервам к клеткам жира, как бурого, так и белого [21, 48] и тем усиливает липолиз.

Инъекция лептина в мозг крысы снижает потребление пищи [21, 37, 49]. При ежедневном введении в течение нескольких дней лептин отчетливо снижает массу тела животных [15], но у крыс с избыточной массой тела этот эффект ослаблен [2, 57].

Есть данные о том, что лептин тормозит высвобождение пептидов-орексигенов — меланин-концентрирующего гормона, агути-родственного гормона и нейропептида *NPY* [26, 59]. Лептин повышает чувствительность мозга к холецистокинину [10].

Проникший в мозг лептин запускает отрицательную обратную связь: усиливая симпатическую импульсацию, он способствует выбросу из периферических тканей грелина, то есть орексигена [50]. Повышенный уровень лептина в крови человека не подавляет аппетита и не спасает от ожирения [25, 26].

ПОДАВЛЕНИЕ ЛЕПТИНОВОГО МЕХАНИЗМА И ОЖИРЕНИЕ

Лептиновый механизм подавляется во время беременности [19].

Перечислим возможные сценарии нарушения механизма лептиновой регуляции:

- а) недостаточный синтез лептина в адипоцитах, обусловленный мутацией гена *ob* [26]. Гомозиготные по этому гену мыши не имеют собственного лептина, но экзогенный лептин, введенный в кровь, успешно проходит сквозь гематоэнцефалический барьер, следовательно, соответствующая транспортная система у таких животных есть [39].
- б) недостаточность транспорта лептина из крови в мозг [7]; у ожиревших крыс снижена способность гематоэнцефалического барьера пропускать лептин [29, 52]; возможна и временная перегрузка системы, транспортирующей лептин из крови в мозг [4], например, после внутривенного введения глюкозы [28].
- в) поражение лептиновых рецепторов в результате мутации соответствующего гена [26]; экспрессия мРНК лептиновых рецепторов бывает снижена и у нормальных мышей, в течение длительного времени получавших избыточное питание [23]; концентрация лептина в крови при этом — выше обычной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полипептид лептин синтезируется адипоцитами жировой ткани и выбрасывается в кровь при увеличенном накоплении триглицеридов в названных клетках. Уменьшение запасов жира в меньшей степени влияет на выработку лептина. Кратковременные состояния — ощущения голода или сытости — на лептиновый механизм существенно не действуют. Регуляторами аппетита могут быть и короткие фрагменты лептиновой молекулы. Лептин, вырабатываемый адипоцитами, возможно, влияет на интенсивность теплопродукции в жировой ткани.

2. На чувствительных волокнах блуждающего нерва есть рецепторы, связываясь с которыми, лептин повышает чувствительность расположенных там же холецистокининовых рецепторов, а те отправляют в мозг сигналы сытости.

3. Существует система активного транспорта, переносщая целую молекулу лептина из крови сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг. Этот транспорт активируется высокими концентрациями в крови глюкозы, инсулина и адреналина.

4. Проникая в мозг, лептин через связывание со специфическими рецепторами в гипоталамусе подавляет высвобождение

пептидов-орексигенов и стимулирует — анорексигенов. Кроме того, лептин усиливает сродство холецистокининовых рецепторов к холецистокинину (анорексигену). В анорексигенном эффекте лептина принимает участие и меланокортиновая система мозга.

5. На действие лептина мозг отвечает усилением симпатической импульсации к жировой ткани, что активирует липолиз. В то же время активируется и выброс грелина (орексигенного гормона) периферическими тканями.

6. Лептин, вероятно, главный регулятор запасаания жира в адипоцитах. Системное воспаление через усиленный выброс лептина адипоцитами подавляет аппетит.

7. Лептиновая система может нарушаться на любом из ее уровней:

- а) адипоциты могут вырабатывать недостаточные количества лептина;
- б) из-за дефекта системы активного транспорта сквозь гематоэнцефалический барьер в мозг может проходить недостаточное количество лептина;
- в) сниженная чувствительность лептиновых рецепторов гипоталамуса может нарушать механизм лептиновой сигнализации и при сохранных уровнях а) и б).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D.Q., Lowell B., Maratos-Flier E., et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–2.
2. al-Barazani K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mosakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res.* 1997; 5(5): 387–94.
3. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B., Maness L.M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*. 1996; 17(2): 305–11.
4. Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999; 20(11): 1341–5.
5. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*. 2001; 17(5): 434–7.
6. Banks W.A. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by α 1-adrenergic agents. *Brain Res.* 2001; 899(1–2): 209–17.
7. Banks W.A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des.* 2001; 7(2): 125–33.
8. Banks W.A., Niehoff M.L., Martin D., Farrell C.L. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res.* 2002; 950(1–2): 130–6.
9. Barb C.R. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci.* 1999; 77(5): 1249–57.
10. Blevins J.E., Schwartz M.W., Baskin D.G. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002; 80(5): 396–406.

11. Blum W.F. Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res.* 1997; 48: 2–8.
12. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci.* 2004; 24(11): 2797–805.
13. Brunetti L., Di Nisio C., Orlando G., Ferrante C., Vacca M. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005; 18(2): 201–12.
14. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science.* 1998; 280(5368): 1383–7.
15. Carr K.D. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav.* 2007; 91(5): 459–72.
16. Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010;13(5):588–93.
17. Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F. The ob gene and insulin: A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467–1470.
18. Dawson R., Pellemounter M.A., Millard W.J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. *Am J Physiol.* 1997; 273(1 Pt 1): E202–6.
19. Grattan D.R., Ladyman S.R., Augustine R.A. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav.* 2007; 91(4): 366–74.
20. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 55–64.
21. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., 146 al-Barazani K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res.* 1997; 5(5): 387–94. Mark A.I., Sivitiz W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.
22. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol.* 1959; 145: 336–52.
23. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W.A., Flier J.S. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology.* 2002; 143(3): 775–83.
24. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered.* 1950; 41(12): 317–8.
25. Jeanrenaud B., Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med.* 2001; 52: 339–51.
26. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 379–88.
27. Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., Banks W.A. Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res.* 1999; 848(1–2): 96–100.
28. Kastin A.J., Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology.* 2001; 73(4): 237–42.
29. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma HS, Westman J, editors. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease.* Amsterdam: Elsevier; 2004.
30. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953; 140: 578–92.
31. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short term prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4162–5.
32. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J., Marco C., Opentanova I., Nyce M.R., Myint M., Caro J.F. Responses to leptin in short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996; 45: 1511–15.
33. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55(1 Pt 2): 137–54.
34. Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998; 393(6680): 72–6.
35. Ladenheim E.E., Behles R.R., Bi S., Moran T.H. Gastrin-releasing peptide messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is altered by melanocortin receptor stimulation and food deprivation. *Endocrinology.* 2009; 150(2): 672–8.
36. Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition.* 2000; 16(10): 996–1005.
37. Leininger G.M., Jo Y.H., Leshan R.L., Louis G.W., Yang H., Barreira J.G., et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab.* 2009; 10(2): 89–98.
38. Levin B.E., Dunn-Meynell A.A., Banks W.A. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(1): R143–50.
39. Maness L.M., Kastin A.J., Farrell C.L., Banks W.A. Fate of leptin after intracerebroventricular injection into the mouse brain. *Endocrinology.* 1998; 139(11): 4556–62.
40. Martins M.N., Telles M.M., Zemdegs J.C., Andrade I.S., Ribeiro E.B., Miranda A. Evaluation of new leptin fragments on food intake and body weight of normal rats. *Regul Pept.* 2009; 153(1–3): 77–82.
41. Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: Гематознцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014/
42. McKinley M.J., Oldfield B.J. The brain as an endocrine target for peptide hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(9): 349–54.
43. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443: 289–95.
44. Peters J.H., Simasko S.M., Ritter R.C. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2006; 89(4): 477–85.
45. Pinto S., Roseberry A.G., Liu H., Diano S., Shanabrough M., Cai X., Friedman J.M., Horvath T.L. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science.* 2004; 304(5667): 110–5.
46. Schulz C., Paulus K., Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2696–701.



47. Seoane-Collazo P., Martínez-Sánchez N., Milbank E., Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients*. 2020; 12(2). pii: E472.
48. Siegrist-Kaiser C.A., Pauli V., Juge-Aubry C.E., Boss O., Pernin A., Chin W.W., et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest*. 1997; 100: 2858–64.
49. Skibicka K.P., Grill H.J. Hindbrain leptin stimulation induces anorexia and hyperthermia mediated by hindbrain melanocortin receptors. *Endocrinology*. 2009; 150(4): 1705–11.
50. Sone M., Osamura R.Y. Leptin and the pituitary. *Pituitary*. 2001; 4(1–2): 15–23.
51. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*. 2004; 141(11): 846–50.
52. Suzuki M., Ding Q., Muranaka S., Kigure M., Kojima M., Terada M., et al. Correlation between body weight (epididymal fat) and permeation rate of serum leptin through the blood-brain barrier (BBB) in male rats aged 8 months. *Exp Anim*. 2008; 57(5): 485–8.
53. Suzuki K., Simpson K.A., Minnion J.S., Shillito J.C., Bloom S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J*. 2010; 57(5): 359–72.
54. Trayhurn P., Thomas MEA., Duncan J.S., Rayner D.V. Effects of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice. *FEBS Lett*. 1995; 368: 488–90.
55. Ueno H., Yamaguchi H., Mizuta M., Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept*. 2008; 145(1–3): 12–6.
56. WHO Global InfoBase. Available by: https://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/en/
57. Widdowson P.S., Upton R., Buckingham R., Arch J., Williams G. Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes*. 1997; 46(11): 1782–5.
58. Yi C.X., van der Vliet J., Dai J., Yin G., Ru L., Buijs R.M. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology*. 2006; 147(1): 283–94.
59. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505): 425–32.
6. Banks W.A. Enhanced leptin transport across the blood-brain barrier by $\alpha 1$ -adrenergic agents. *Brain Res*. 2001; 899(1–2): 209–17.
7. Banks W.A. Leptin transport across the blood-brain barrier: implications for the cause and treatment of obesity. *Curr Pharm Des*. 2001; 7(2): 125–33.
8. Banks W.A., Niehoff M.L., Martin D., Farrell C.L. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res*. 2002; 950(1–2): 130–6.
9. Barb C.R. The brain-pituitary-adipocyte axis: role of leptin in modulating neuroendocrine function. *J Anim Sci*. 1999; 77(5): 1249–57.
10. Blevins J.E., Schwartz M.W., Baskin D.G. Peptide signals regulating food intake and energy homeostasis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002; 80(5): 396–406.
11. Blum W.F. Leptin: The voice of the adipose tissue. *Horm Res*. 1997; 48: 2–8.
12. Bouret S.G., Draper S.J., Simerly R.B. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci*. 2004; 24(11): 2797–805.
13. Brunetti L., Di Nisio C., Orlando G., Ferrante C., Vacca M. The regulation of feeding: a cross talk between peripheral and central signalling. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2005; 18(2): 201–12.
14. Campfield L.A., Smith F.J., Burn P. Strategies and potential molecular targets for obesity treatment. *Science*. 1998; 280(5368): 1383–7.
15. Carr K.D. Chronic food restriction: enhancing effects on drug reward and striatal cell signaling. *Physiol Behav*. 2007; 91(5): 459–72.
16. Cegla J, Tan TM, Bloom SR. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13(5): 588–93.
17. Cusin I., Sainsbury A., Rohner-Jeanrenaud F. The ob gene and insulin: A relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes* 1995; 44: 1467–1470.
18. Dawson R., Pellemounter M.A., Millard W.J., Liu S., Eppler B. Attenuation of leptin-mediated effects by monosodium glutamate-induced arcuate nucleus damage. *Am J Physiol*. 1997; 273(1 Pt 1): E202–6.
19. Grattan D.R., Ladyman S.R., Augustine R.A. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav*. 2007; 91(4): 366–74.
20. Hallschmid M., Benedict C., Born J., Fehm H.L., Kern W. Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiol Behav*. 2004; 83(1): 55–64.
21. Haynes W.G., Morgan D.A., Walsh S.A., 146 al-Barazani K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res*. 1997; 5(5): 387–94. Mark A.I., Sivit W.I. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997; 100: 270–8.
22. Hervey G.R. The effects of lesions in the hypothalamus in parabiotic rats. *J. Physiol*. 1959; 145: 336–52.
23. Hileman S.M., Pierroz D.D., Masuzaki H., Bjørbaek C., El-Haschimi K., Banks W.A., Flier J.S. Characterization of short isoforms of the leptin receptor in rat cerebral microvessels and of brain uptake of leptin in mouse models of obesity. *Endocrinology*. 2002; 143(3): 775–83.
24. Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D. Obese, a new mutation in the house mouse. *J Hered*. 1950; 41(12): 317–8.

REFERENCES

1. Ahima R.S., Prabakaran D., Mantzoros C., Qu D.Q., Lowell B., Maratos-Flier E., et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250–2.
2. al-Barazani K.A., Buckingham R.E., Arch J.R., Haynes A., Mossakowska D.E., McBay D.L., et al. Effects of intracerebroventricular infusion of leptin in obese Zucker rats. *Obes Res*. 1997; 5(5): 387–94.
3. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W., Jaspan J.B., Maness L.M. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Pep-tides*. 1996; 17(2): 305–11.
4. Banks W.A., DiPalma C.R., Farrell C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides*. 1999; 20(11): 1341–5.
5. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition*. 2001; 17(5): 434–7.



25. Jeanrenaud B., Rohner-Jeanrenaud F. Effects of neuropeptides and leptin on nutrient partitioning: dysregulations in obesity. *Annu Rev Med.* 2001; 52: 339–51.
26. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 967: 379–88.
27. Kastin A.J., Pan W., Maness L.M., Banks W.A. Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res.* 1999; 848(1–2): 96–100.
28. Kastin A.J., Akerstrom V. Glucose and insulin increase the transport of leptin through the blood-brain barrier in normal mice but not in streptozotocin-diabetic mice. *Neuroendocrinology.* 2001; 73(4): 237–42.
29. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma HS, Westman J, editors. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease.* Amsterdam: Elsevier; 2004.
30. Kennedy G.C. The role of depot fat in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1953; 140: 578–92.
31. Kolaczynski J.W., Ohannesian J., Considine R.V., Marco C.C., Caro J.F. Response of leptin to short term prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4162–5.
32. Kolaczynski J.W., Considine R.V., Ohannesian J., Marco C., Opentanova I., Nyce M.R., Myint M., Caro J.F. Responses to leptin in short-term fasting and refeeding in humans: A link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes.* 1996; 45: 1511–15.
33. Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol.* 2004; 55(1 Pt 2): 137–54.
34. Kristensen P., Judge M.E., Thim L., Ribel U., Christjansen K.N., Wulff B.S., Clausen J.T., Jensen P.B., Madsen O.D., Vrang N., Larsen P.J., Hastrup S. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature.* 1998; 393(6680): 72–6.
35. Ladenheim E.E., Behles R.R., Bi S., Moran T.H. Gastrin-releasing peptide messenger ribonucleic acid expression in the hypothalamic paraventricular nucleus is altered by melanocortin receptor stimulation and food deprivation. *Endocrinology.* 2009; 150(2): 672–8.
36. Langhans W. Anorexia of infection: current prospects. *Nutrition.* 2000; 16(10): 996–1005.
37. Leininger G.M., Jo Y.H., Leshan R.L., Louis G.W., Yang H., Barreira J.G., et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab.* 2009; 10(2): 89–98.
38. Levin B.E., Dunn-Meynell A.A., Banks W.A. Obesity-prone rats have normal blood-brain barrier transport but defective central leptin signaling before obesity onset. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286(1): R143–50.
39. Maness L.M., Kastin A.J., Farrell C.L., Banks W.A. Fate of leptin after intracerebroventricular injection into the mouse brain. *Endocrinology.* 1998; 139(11): 4556–62.
40. Martins M.N., Telles M.M., Zemdegs J.C., Andrade I.S., Ribeiro E.B., Miranda A. Evaluation of new leptin fragments on food intake and body weight of normal rats. *Regul Pept.* 2009; 153(1–3): 77–82.
41. Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoj regulyatsii fiziologicheskikh funktsij: Gematoencefalicheskiy bar'yer i evolyuciya svyazey mezhdu periferiej i mozgom. [Foundations of Peptide Regulation of the Physiological Functions: Blood-Brain Barrier and Evolution of Viscera-to-Brain Communications.]. St Petersburg: SZGMU, 2014. (in Russian).
42. McKinley M.J., Oldfield B.J. The brain as an endocrine target for peptide hormones. *Trends Endocrinol Metab.* 1998; 9(9): 349–54.
43. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006; 443: 289–95.
44. Peters J.H., Simasko S.M., Ritter R.C. Modulation of vagal afferent excitation and reduction of food intake by leptin and cholecystokinin. *Physiol Behav.* 2006; 89(4): 477–85.
45. Pinto S., Roseberry A.G., Liu H., Diano S., Shanabrough M., Cai X., Friedman J.M., Horvath T.L. Rapid rewiring of arcuate nucleus feeding circuits by leptin. *Science.* 2004; 304(5667): 110–5.
46. Schulz C., Paulus K., Lehnert H. Central nervous and metabolic effects of intranasally applied leptin. *Endocrinology.* 2004; 145(6): 2696–701.
47. Seoane-Collazo P., Martínez-Sánchez N., Milbank E., Contreras C. Incendiary leptin. *Nutrients.* 2020; 12(2). pii: E472.
48. Siegrist-Kaiser C.A., Pauli V., Juge-Aubry C.E., Boss O., Pernin A., Chin W.W., et al. Direct effects of leptin on brown and white adipose tissue. *J Clin Invest.* 1997; 100: 2858–64.
49. Skibicka K.P., Grill H.J. Hindbrain leptin stimulation induces anorexia and hyperthermia mediated by hindbrain melanocortin receptors. *Endocrinology.* 2009; 150(4): 1705–11.
50. Sone M., Osamura R.Y. Leptin and the pituitary. *Pituitary.* 2001; 4(1–2): 15–23.
51. Spiegel K., Tasali E., Penev P., Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004; 141(11): 846–50.
52. Suzuki M., Ding Q., Muranaka S., Kigure M., Kojima M., Terada M., et al. Correlation between body weight (epididymal fat) and permeation rate of serum leptin through the blood-brain barrier (BBB) in male rats aged 8 months. *Exp Anim.* 2008; 57(5): 485–8.
53. Suzuki K., Simpson K.A., Minnion J.S., Shillito J.C., Bloom S.R. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocr J.* 2010; 57(5): 359–72.
54. Trayhurn P., Thomas MEA., Duncan J.S., Rayner D.V. Effects of fasting and refeeding on Ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese mice. *FEBS Lett.* 1995; 368: 488–90.
55. Ueno H., Yamaguchi H., Mizuta M., Nakazato M. The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept.* 2008; 145(1–3): 12–6.
56. WHO Global InfoBase. Available by: https://www.who.int/ncd_surveillance/infobase/en/
57. Widdowson P.S., Upton R., Buckingham R., Arch J., Williams G. Inhibition of food response to intracerebroventricular injection of leptin is attenuated in rats with diet-induced obesity. *Diabetes.* 1997; 46(11): 1782–5.
58. Yi C.X., van der Vliet J., Dai J., Yin G., Ru L., Buijs R.M. Ventromedial arcuate nucleus communicates peripheral metabolic information to the suprachiasmatic nucleus. *Endocrinology.* 2006; 147(1): 283–94.
59. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; 372(6505): 425–32.

